

第8回日本エイズ学会アルトマーク賞受賞研究

私とエイズ研究：1980年代の思い出

My AIDS Virology in 1980s : A Scientific Story

山本直樹

Naoki YAMAMOTO

国立シンガポール大学医学部微生物学

Department of Microbiology, National University of Singapore

1980年のとくに前半は、自分の研究者人生で忘れられぬ時代となった。それはATLの原因として、初めてのヒトレトロウイルス、HTLV-Iが発見されたこと、続いてよく似て非なるウイルス、HIV-1がエイズの原因として発見されたことによる。まさに時代を変革する、疾風怒濤の時代でもあり、自分がその研究に携わるという偶然に驚きつつ、がむしゃらに研究したように思う。しかし同じ大変なことがこのとき、国内の血友病の患者さんたちの体内でも起きていたのである。本稿はその時代を経験した一ウイルス研究者のノートである。

日本エイズ学会誌 14: 89-92, 2012

エイズが米国で初めて報告された同じ1981年、私はFreiburgのzur Hausen先生のところでの3年間の留学を終え^{1,2)}、京都大学ウイルス研究所の日沼先生のラボの助手になった。当然、それまでのEBV研究をやるものと意気込んでいたが、そこではまったく新しいヒトレトロウイルス研究の大輪の花が開く寸前であった。EBV研究は封印した。ヒトで初めての病原性ヒトレトロウイルス、さらにそれが日本に風土病的に発生する成人T細胞白血病(ATL)の原因らしいというエキサイティングな研究に乗らない手はない。やることはハッキリしていた。それはHTLVが本当にATLの原因であることを示すことであった。これは、私がHIV/AIDSとつき合いを始めた1981~1988年頃の古いはなしである。ただ正式の論文としては問題の部分もあるので、あくまでも雑文として読んでいただければ幸いである。NF- κ B

HTLV と ATL

それまでのEBVの研究でヒトリンパ球の不活化は得意中の得意であった。研究を開始してほどなくHTLVは本当に正常Tリンパ球を不活化するというを示すことができた³⁾。それと同時に、この不活化はフリーのウイルスで

はうまくいかないということに気がついた。そしてHTLVの感染、そして不活化はいわゆるフリーのウイルスとしてではなく、あくまでも細胞と細胞の接触が必要であるということ学んだ。現在、HTLVは主に母から子供(母乳、経胎盤、産道)と夫婦間のセックス(精液)によるCell-cell infectionにより感染することが確立されているが、その基礎的な部分の研究である。

さらに不活化した細胞のマーカーを調べたところ、ATLの原因ということが頭にあり、ターゲットはTリンパ球だけと思っていたのに、実はT細胞もB細胞のマーカーも持たない、それ以外の細胞に感染していることもすぐ分かった。さらにATLの患者さんの血液から、T細胞株を分離培養することを試みたがまったくうまくいかずに、その代わり取れてきたのはBリンパ球株であったことから、HTLVの感染は多彩な細胞で起こるということもわかった⁴⁾。同じことはHIVにも当てはまるが、病原ウイルス学的には、今のところHTLVではT細胞の腫瘍化だけ、HIVではT細胞とマクロファージの破壊や機能不全の研究を中心に行っているが、ヒトレトロウイルスの持つ、このいかに感染トロピズムの意味は特に潜伏感染や持続感染とのかかわりで治療において、これからもっと重要になるのではないかと考えている。

いろんなことをやったが、ヒトレトロウイルスの起源に関わる研究もそのひとつである。三好先生らのニホンザルにATL患者抗体と反応する抗原があるという報告を見て、すぐさまドイツに飛んだ。zur Hausen先生のラボには、アフリカミドリザルのコロニーがあるのを知っていたからである。そしてすぐに、そのコロニーのサルがHTLV様ウ

著者連絡先 : Dr. Naoki Yamamoto, Translational ID Lab, Department of Microbiology, Yong Loo Lin School of Medicine, National University of Singapore, 14 Medical Drive, #15-02 Centre for Translational Medicine (MD6), Singapore 117599
Tel : +65-6516-3332 (office)/+65-6516-4790 (lab)
Fax : +65-6776-6872
E-mail : micny@nus.edu.sg

2012年2月7日受付

ウイルスが高率に感染していることを見出した。さらにナイジェリアのヒト血清中にも HTLV 抗体があることを見出し、HTLV がもともとアフリカに起源を持つことをはじめて示唆することができた^{5,6)}。その後、HIV でもアフリカにその起源があることが明らかになった。

HIV と AIDS

もちろん最初の米国における“ゲイの奇病”以来、不思議な病気が急に世間を騒がせていることも知っていたが、当時は HTLV の研究で忙しくそこまで手を出す余裕がなかった。しかしほどなく、この研究をスタートすることになった。エイズの原因が HTLV と同じようなヒトレトロウイルスであること、感染経路はそっくり(血液好性)で、しかも同じ CD4+T 細胞を標的とすること、ところが HIV と HTLV の両者は感染の結果、細胞はそれぞれ破壊と癌化という反対の道をたどること、という点に興味をもったことが主な理由である。そういうことで 1984 年 6 月頃から自分自身がエイズの研究に手を染めることとなった。実はちょうどその時、山口大学が私に職をあたえてくれたこともあって、何か新しいことをやりたいというのもその動機としては大きかった。ただその当時は、エイズが今日のように世界的な大流行するだろうとは、正直言って私には予測できないことであった。

しかし、研究途上で、有無を言わず興味を持たざるを得なくなったというのがより当たっているかもしれない。それは、HTLV の発見者で、それまで HTLV/ATL の原因論で日本のグループと激しく競っていた Dr. Gallo が HTLV がエイズの原因であるということを出したからである。そのときの率直な感想は、それなら HTLV の endemic area である日本でこそエイズが最初に見つかって良いはずだ、それにしても日本のどこにエイズがいるのかというものだった。この話の結末であるが、1983 年 5 月の Science に特集のような形で、5 編の論文が連続して掲載されたが Dr. Gallo らによる最初の 4 編すべて間違いであった。しかしその最後に控えめに掲載された Barre-Sinoussi, Montagnier たちのエイズ患者からの LAV の分離こそはホンモノであった。

エイズ研究開始

1. 日本人血友病と HIV

さてエイズの研究をやると決心したものの、開始するには材料がある。ウイルス学で飯を食っている私の商売道具は、ウイルスである。これがないと始まらない。そのためなんとか HIV の入手をしようと試みた。それぞれ Montagnier と Gallo に手紙を書き、ふたりの先生からそれぞれ LAV が成田へ、HTLV-III を航空便でこころよく送ってもらった

ことを思い出す。もちろんウイルスはアメリカ産の血液にまぎれて闇のルートですでに入国していたのであるが、これが正式な形で本邦にもたらされた初めての HIV である。おそらくそのころ、鳥取大の栗村先生と日沼先生も LAV を入手されたと思う。

2 種の HIV を抗原として、山口大学小児科の血友病患者さんの血清で調べたところ、65 人中 10 人という高率で HIV 抗体が陽性であることがすぐにわかった⁷⁾。しかし健康人 304 人と透析の患者さん 65 人ではまったく陰性であった。一方、比較実験に用いた HTLV に対する抗体は血友病患者 65 人中 11 人に見出されるとともに、健康人 304 人中 3 人に陽性者が見つかったことから、HTLV は日本固有のウイルスであること、一方 HIV は血液製剤を通じてもたらされた外来のものであることがこれもほどなく分かった。

2. HIV 高感染感受性の MT-4 細胞を用いた研究システムの開発

ウイルス感染症はウイルスが増えてナンボの病気である。簡単な話だが、ウイルスが感染してもそれが増殖しなければエイズも天然痘も心配する必要はない。長年、ウイルスの増殖ばかりやってきた自分が最も興味をもち、この研究分野でなんらかの役割を演じることができると思ったことは、HIV が効率よく増殖できる試験管内実験のシステムを確立することであった。今から考えれば不思議な話だが当時は、HIV 分離に成功した Montagnier グループでさえ、EBV でトランスフォームした B 細胞株を LAV 感染の標的に使っていた。とにかく今で言う、T-cell line tropic HIV の効率のよい増殖系が存在しなかったのである。当時活発にやっていた HTLV の研究が頭にないわけではない。先に述べたように、HIV と HTLV が血液好性で、しかも同じ CD4+T 細胞を標的とするヒトレトロウイルスであることから、HTLV でトランスフォームした細胞(しかも活発に HTLV を産生している)である MT-4 や MT-2 に HIV を感染させた。そしてすぐにこれらの細胞が HIV に異様に高感受性であることを見出した。とくに感染後、これらの細胞がほどなく、急激に蛍光抗体法で抗原陽性になるとともに、もりもりと多核の巨大な細胞に変化していくさまを見て、とても興奮したことを今も鮮明に思い出す。さらにその結果、細胞は効率よく死ぬことから、プラーク法をもちいて、HIV で初めてウイルスの定量に成功した⁸⁾。

3. 日本人から初めての HIV 分離

山口大小児科の血友病患者さんである、T 君から初めて感染性のあるウイルスを PBL を用いて分離することに成功した。これが本邦初の YU-1 であるが、LAV の分離に遅れること 3 年後の 1986 年のことであった⁹⁾。YU はもちろん Yamaguchi University の略に他ならない。さらに T 君を

このような目に合わせた血液製剤からのウイルス分離も、そのまま冷蔵庫に残っていた製剤で試みたが、これはうまくいかなかった。それはそうである、そんなに簡単にウイルスが分離できるのなら、すべての血友病の患者さんがたった一回の製剤投与で HIV に感染することになるだろうと思った。

4. HIV の Macrophage-tropism と T-cell line tropism

MT-4 細胞が HIV に極めて高い感染感受性を示したことから、当然次にやったことはこのフレッシュに分離したウイルスを、これらの T 細胞株に移して安定な producer を作成することであった。ところが意外にも、感染者から分離したウイルスは、T 細胞株でまったく増えなかったのである。このネガティブ・データを Jpn J Cancer Res に 1986 年 6 月に出した¹⁰⁾が、その 2 カ月後にカロリンスカのグループが HIV が、Macrophage-tropic viruses と T-cell line tropic viruses に区分されることを Lancet で報告したのである。われわれがもう少しこの問題を深く追求していれば、この重要な HIV トロピズムのコンセプトのプライオリティーが取れたかもしれないと、これは今も残念な思い出となっている。

5. NF- κ B と HIV

当時の大きな疑問は、“これら HTLV-I-transformed cells はなに故に HIV 感染に高感受性なのか？”であった。このころ、Tumor promoter, TPA や生理的因子として、Tumor necrosis factor がエイズウイルスの増殖を促進することなどから、PKC が関係することは想像できていた¹¹⁾。私自身は、それ以前からドイツの zur Hausen ラボで TPA によって、ヒト癌ウイルス EBV が誘導されるメカニズムに興味を持っていたので、HIV の増殖促進でも、似たようなメカニズムが働いているだろうと想像していた。その本体が NF- κ B であることは、Baltimore らの 1988 年のこの転写因子の発見まで待たねばならなかった。つまり NF- κ B レベルが高いとエイズウイルスが増殖しやすいということであった。その後 EBV/HTLV を含め、多くのウイルスが感染とともに、多彩なメカニズムで、細胞内の NF- κ B レベルを活性化させ、ウイルスのポジティブな増殖やがん細胞の増殖の維持に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。

6. エイズのワクチン

エイズのワクチン開発は、原因ウイルス HIV が発見されて 30 年近くなる現在も困難を極めている。その理由は HIV の易変異性に他ならない。われわれが 1982 年に初めて細胞外に放出される HTLV-1 の表面糖蛋白 gp46 の存在を明らかにしたとき、ATL のワクチンはこれを抗原に用いれば可能であろうと述べた¹²⁾が、非常に変異の多い HIV はこれと対照的である。もちろん HTLV-1 のワクチンは今も存在しないが、その理由は HTLV-1 の感染が輸血用の血液のスクリーニングと感染母から児への断乳により、かなり少な

くなっていることが大きい。つまりポイントは ATL ワクチンは本当に必要かどうかということなのである。

7. 応用研究

1985 年の満屋、Broder らの最初の抗 HIV 薬 AZT の発見には、大きな刺激を受けた。私がウイルスの研究を行っている究極の目的は当然、その応用であり、当時はなかった言葉だが、今でいう成果のトランスレーションである。研究者なら、また医者なら誰しもが思うように、自分の力で死の病といわれたエイズを不死の病に変えたいという思いは強かった。MT-4 細胞の持つ HIV 高感受性とウイルスによる細胞死は当然のことながら抗 HIV 薬のスクリーニングにも最高の威力を発揮した。ベルギーの de Clercq ラボをはじめとして、世界中でこのシステムを使ったスクリーニング法が抗 HIV 開発に使われている。私の知る限り、今も MT-4 細胞をこえる HIV の効率のよい増殖系は存在しないと思う。この系を用いて北大薬のグループと新たな逆転写酵素阻害剤を見出し、これが後に D4T (スタブジン) として臨床現場に使われたこともうれしかった。またフジレビオ社との共同でゼラチン凝集法を用いた、HIV の抗体測定法を上市した。

おわりに

最後に日本エイズ学会のことに触れてみたい。第一回エイズ学会は 1987 年 12 月に日沼先生を会長として京都で初めて開催された。しかし当時はエイズ医学会という名でエイズ学会ではなかった。当然であるが、一般の基礎研究者は臨床のことをあまり知らないことが多い。つまり基礎の研究者は基礎のことだけ考えているのがふつうであり、逆もそうである。上記のように日本のエイズの研究は HTLV の延長として、エイズの研究会を立ち上げて引っぱってきたのは、基礎のウイルス学者たちであった。ところが総会場でエイズの理解と制御のためには、基礎や臨床医学だけでなく、社会医学研究が必要であるということから、“医”が削除され、日本エイズ学会になったのである。私自身は、ATL の研究で、輸血による感染とも深くかかわっていたので、ある程度理解できるほうであったが、学会そのものに、実際の感染者や患者の方が参加されるという、初めての経験をして、大変良い勉強になった。

さらに翌 1988 年には後に自分が奉職することになる国立感染症研究所にエイズ研究センターが設置されている。

謝辞

長年にわたり一緒に上記の研究に携わってもらった多くの共同研究者と貴重なサンプルを提供された患者さんおよびその家族の方に感謝したい。

文 献

紙面の都合で自分の一部の文献を年代順に引用するにとどめる。

- 1) Yamamoto N, Bister K, zur Hausen H : Retinoic acid inhibition of Epstein-Barr virus induction. *Nature* 278 : 553-554, 1979.
- 2) Yamamoto N, zur Hausen H : Tumour promoter TPA enhances transformation of human leukocytes by Epstein-Barr virus. *Nature* 280 : 244-245, 1979.
- 3) Yamamoto N, Okada M, Koyanagi Y, Kannagi M, Hinuma Y : Transformation of human leukocytes by cocultivation with an adult T cell leukemia virus producer cell line. *Science* 217 : 737-739, 1982.
- 4) Yamamoto N, Matsumoto T, Koyanagi Y, Tanaka Y, Hinuma Y : Unique cell lines harbouring both Epstein-Barr virus and adult T-cell leukaemia virus, established from leukaemia patients. *Nature* 299 : 367-369, 1982.
- 5) Yamamoto N, Hinuma Y, zur Hausen H, Schneider J, Hunsmann G : African green monkeys are infected with adult T-cell leukaemia virus or closely related agent. *Lancet* 1 : 240-241, 1983.
- 6) Fleming AF, Yamamoto N, Bhusnurmath SR, Maharajan R, Schneider J, Hunsmann G : Antibodies to ATL (HTLV) in Nigerian blood donors and patients with chronic lymphatic leukaemia or lymphoma. *Lancet* 2 : 334-335, 1983.
- 7) Koyanagi Y, Kobayashi S, Harada S, Kikukawa R, Yamamoto N, Watanabe K, Okino F, Kajii T : Detection of antibodies to human lymphotropic virus type I and III in Japanese hemophiliacs. *AIDS Res* 1 : 353-358, 1984.
- 8) Harada S, Koyanagi Y, Yamamoto N : Infection of HTLV-III/LAV in HTLV-I-carrying cells MT-2 and MT-4 and application in a plaque assay. *Science* 229 : 563-566, 1985.
- 9) Yoshiyama H, Koyanagi Y, Nakashima H, Ishihara T, Uchino F, Harada S, Okino F, Kajii T, Yamamoto N : Detection and isolation of an acquired immune deficiency syndrome (AIDS)-related virus (HTLV-III/LAV) from a Japanese boy with AIDS-related complex. *Jpn J Cancer Res* 77 : 16-20, 1986.
- 10) Yoshiyama H, Harada S, Kajii T, Yamamoto N : Narrow host range of AIDS-related retroviruses (YU-1, 2, 3, 4) isolated from Japanese hemophiliacs : Inability to infect H9, Molt-4, and MT-4 cells. *Jpn J Cancer Res* 77 : 514-516, 1986.
- 11) Matsuyama T, Hamamoto Y, Okamoto T, Shimotohno K, Kobayashi N, Yamamoto N : Tumour necrosis factor and HIV : A note of caution. *Lancet* 2 : 1364, 1988.
- 12) Yamamoto N, Schneider J, Hinuma Y, Hunsmann G : Adult T-cell leukemia-associated antigen (ATLA) : Detection of a glycoprotein in cell- and virus-free supernatant. *Z Naturforsch [C]* 37 : 731-732, 1982.

著者寸描

山本直樹 (やまもと なおき)



昭和 45 年 熊本大学医学部卒業
 昭和 50 年 熊本大学大学院医学研究科修了医学博士
 昭和 50 年 4 月 熊本大学医学部助手
 昭和 53 年 4 月 ドイツ国フライブルク大学衛生学センター博士研究員
 昭和 56 年 4 月 京都大学ウイルス研究所助手
 昭和 59 年 6 月 山口大学医学部教授
 平成 2 年 10 月 東京医科歯科大学医学部教授
 平成 13 年 4 月 国立感染症研究所エイズ研究センター長併任
 平成 16 年 4 月 国立感染症研究所エイズ研究センター長専任
 平成 22 年 4 月 シンガポール大学医学部教授

研究業績

専門はウイルス学。主な研究テーマは、ヒトレトロウイルスの発症機構とその制御。平成 24 年にシンガポール大学に就任後はヒトレトロウイルスの研究に加え、新たに急性ウイルス感染症の制御（とくにデングやインフルエンザ）と新規ウイルスの発見を目標に精力的に研究活動中。専門誌に原著論文・総説として、英文約 700 編（*Nature*, *Lancet* 等のトップジャーナルに多数の発表をもつ）、邦文約 600 編の発表を行っている。また青少年向けの啓蒙書として、岩波ジュニア新書から「エイズの基礎知識」山本直樹・山本美智子、なども出版しているほか、患者・感染者の社会的支援やエイズに関する啓蒙普及等を推進することを目的として、平成 5 年 4 月に財団法人エイズ予防財団内に設置された、日本エイズストップ基金の運営委員長を務めている。国際医学協力にも数多く関係し、とくにエイズの関連でこれまでガーナ、タイ、ザンビアの JICA プロジェクトの国内委員や国内委員長を長く務めた。日本エイズ学会理事長（2007～2010 年）、現在日本エイズ学会監事を務めている。また日本癌学会の評議員なども務めている。